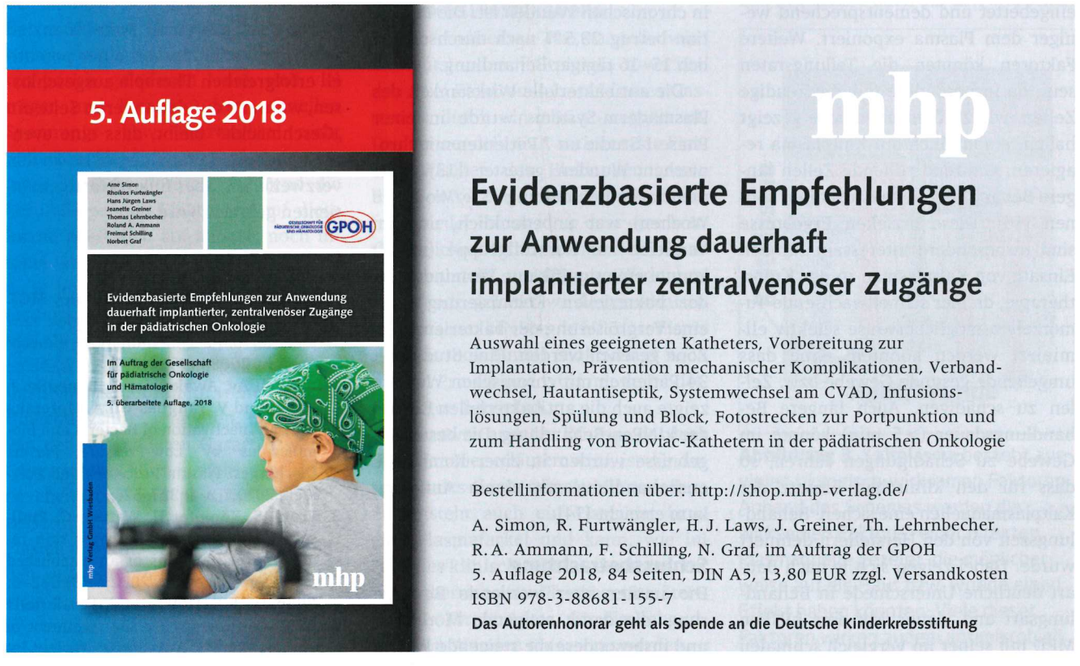
Wound J. 2018 [Epub ahead of print].
5. **Balzer J, Heuer K, Demir E, Hoffmanns MA, Baldus S, Fuchs PC, et al.** Non-Thermal Dielectric Barrier Discharge (DBD) Effects on Proliferation and Differentiation of Human Fibroblasts Are Primary Mediated by Hydrogen Peroxide. PLoS ONE. 2015;10(12):e0144968.
6. **Daeschlein G, Napp M, Podewils Sv, Lutze S, Emmert S, Lange A, et al.** In Vitro Susceptibility of Multidrug Resistant Skin and Wound Pathogens Against Low Temperature Atmospheric Pressure Plasma Jet (APPJ) and Dielectric Barrier Discharge Plasma (DBD). Plasma Processes and Polymers. 2016;11(2):175–83.
7. **Ermolaeva SA, Varfolomeev AF, Chernukha MY, Yurov DS, Vasiliev MM, Kaminskaya AA, et al.** Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds. J Med Microbiol. 2011;60(Pt 1):75–83.
8. **Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R, Majumdar A, von Woedtke T, Haase H, et al.** Cold plasma is well-tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10(7):509–15.
9. **Isbary G, Köritzer J, Mitra A, Li YF, Shimizu T, Schroeder J, et al.** Ex vivo human skin experiments for the evaluation of safety of new cold atmospheric plasma devices. Clinical Plasma Medicine. 2013;1(1):36–44.
10. **Babington P, Rajjoub K, Canady J, Siu A, Keidar M, Sherman JH.** Use of cold atmospheric plasma in the treatment of cancer. Biointerphases. 2015;10(2):029403.
11. **Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, Georgi M, Ramrath K, Heinlin J, et al.** A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. Br J Dermatol. 2010;163(1):78–82.
12. **Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill G, Schmidt HU, et al.** Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2012;167(2):404–10.
13. **Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G, Ahmed R, Pfeiffer S, Gorlitz A, et al.** Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm((R)) VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015;29(1):148–55.
14. **Klebes M, Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Richter H, et al.** Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. J Biophotonics. 2015;8(5):382–91.



ÜBERSICHTSARBEIT

Kalte Plasmen zur Heilung chronischer Wunden

Cold plasma for chronic wound healing

K. Masur, J. Schmidt, E. Stürmer, T. von Woedtke

ZUSAMMENFASSUNG
In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde ein neues Forschungsgebiet etabliert – die Plasmamedizin. Hierbei handelt es sich um ein Beispiel für die interdisziplinäre Wissenschaft, die Physik, Biologie und Medizin miteinander vereint. Ziel ist dabei die Nutzung kalter physikalischer Plasmen, also teilweise ionisierter Gase, für klinische Anwendungen. Plasma wird auch als der vierte Aggregatzustand nach fest, flüssig und gasförmig bezeichnet, den man durch Zufuhr von Energie zu einem Gas erreichen kann (Abb. 1). Dabei ist es den Physikern und Ingenieuren gelungen, dass die Energie hierbei nur auf die Elektronen übertragen wird, was dazu führt, dass diese Gase ihren angeregten Zustand schon bei niedrigen Temperaturen erreichen – meist zwischen 30 °C und knapp über 40 °C. Somit sind die kalten Plasmen für die Anwendung an lebenden Zellen und Geweben geeignet, weil thermische Schäden ausgeschlossen werden können. Kalte Plasmen wirken zeitlich und räumlich begrenzt, weisen antibakterielle Eigenschaften auf, steigern die Mikrozirkulation und damit die Sauerstoffsättigung im behandelten Gewebe und haben einen positiven Einfluss auf molekulare Prozesse der Wundheilung. Durch eine Plasmabehandlung kann eine Reduktion von Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs) genauso beobachtet werden wie ein Absinken proinflammatorischer Zytokine. In Verbindung mit einem professionellen Wundmanagement stellt kaltes Plasma eine neue Alternative in der Behandlung chronischer Wunden dar.

SCHLÜSSELWÖRTER
Kaltes Plasma, Redox-Balance, Mikrozirkulation, antimikrobiell, chronische Wunden, Plasmamedizin

SUMMARY
Over the past two decades, a new field of research has been established – plasma medicine. This is an example of interdisciplinary science combining physics, biology and medicine. The aim is the medical use of cold physical plasmas, which are partially ionized gases, for clinical applications. Plasma is called the fourth state of matter after solid, liquid and gaseous (Fig 1). By supplying energy each gas can be converted into its excited state – into a plasma. The trick that the physicists and engineers have achieved in generating cold plasmas is the fact that the energy is transferred to the electrons only, which causes these gases to reach their excited state even at low temperatures – usually between 30 °C and 40 °C. Thus, the cold plasmas are suitable for application on living cells and tissues, because thermal damages can be ruled out. Cold plasmas are temporally and spatially limited, have antibacterial properties, increase the microcirculation and thus the oxygen saturation in the treated tissue. Plasmas have a positive influence on the molecular processes of wound healing. After a plasma treatment, a reduction of Matrix Metallo-Proteinases (MMPs) can be observed, as well as a decrease of pro-inflammatory cytokines in the wound fluids. Combined with professional wound management, cold plasma is a new alternative in the treatment of chronic wounds.

KEYWORDS
cold plasma, redox balance, microcirculation, antimicrobial, chronic wounds, plasma medicine

Was untersucht die Plasmamedizin?

Die therapeutische Anwendung kalter Plasmen in der Klinik stellt eine Herausforderung sowohl für die Medizin als auch für die Plasmaphysik dar. Um Zellen und Gewebe selektiv zu stimulieren, und mögliche Risiken zu vermeiden, ist es notwendig zu wissen, wie die Plasmen und ihre verschiedenen Kompo-

Korrespondierender Autor
Dr. Kai Masur
Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie (INP)
Felix-Hausdorff Str. 2
17489 Greifswald
E-Mail: kai.masur@inp-greifswald.de;

Interessenkonflikt
Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des Internationalen Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) besteht.

Zitierweise
K. Masur, J. Schmidt, E. Stürmer, T. von Woedtke: Kalte Plasmen zur Heilung chronischer Wunden. WUNDmanagement 2018; 12(5) 253-259.

Manuskriptdaten
Eingereicht: 12.7.2018
Revidierte Fassung angenommen: 20.08.2018

nenten generiert werden können und um die entsprechenden Betriebsparameter den gewünschten Bedingungen anzupassen [1]. Zurzeit kommen für die klinische Anwendung verschiedene Gerätetypen zum Einsatz, die sich in der Art der Plasmaerzeugung unterscheiden: Mikrowellenentladungen, Atmosphärendruck-Plasmajets (APPJ) und dielektrische Barrierenentladungen (DBD). Während bei den dielektrischen Barriereentladungen das Plasma direkt an der Oberfläche erzeugt wird und diese meist ohne zusätzlichen Gasfluss betrieben werden, wird bei den Plasmajets das Plasma aufgrund des Gasstromes ausgeleitet und der sogenannte Effluent für die Behandlung der Zellen und Gewebe genutzt.

Trotzt der körperverträglichen Temperaturen weisen kalte Plasmen alle Bestandteile auf, die für Plasmen allgemein bekannt sind. Sie enthalten freie Elektronen und Ionen, elektromagnetische Felder, eine gewisse Menge an sichtbarem Licht wie auch unsichtbarer ultravioletter (UV-) bzw. Infrarot-Strahlung (Wärme) sowie angeregte Spezies. Besonders die angeregten Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies (engl.: reactive oxygen species (ROS); reactive nitrogen species (RNS)) wie z. B.: Stickstoffmonoxid (NO), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Hydroxylradikale (HO•) sowie atomarer Sauerstoff sind in Kombination mit der UV-Strahlung und den elektrischen Feldern für biologische Wirksamkeit verantwortlich (siehe Abb. 2) [2].

In den allermeisten Fällen spielen Flüssigkeiten eine wesentliche Rolle in

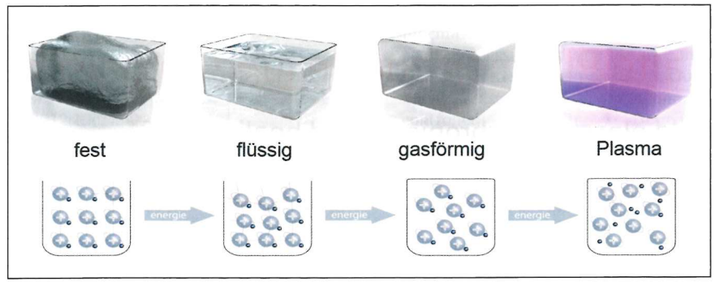


Abbildung 1 Darstellung der vier Aggregatszustände: fest, flüssig, gasförmig und Plasma, die durch Energiezufuhr in den jeweils nächsten überführt werden können. In der unteren Zeile ist die zunehmende Beweglichkeit der Teilchen aufgrund der erhöhten Energie dargestellt, bis hin zu freibeweglichen Elektronen und Ionen im Plasmazustand.

der Vermittlung der Plasmareaktivität, da die Plasmen zunächst auf eine flüssige Phase treffen, bevor sie mit biologischer Materie interagieren. Dies trifft sowohl bei Versuchen in Zellkultur zu (wo sie zunächst auf die Nährmedien treffen), aber auch bei der Behandlung von Wunden, welche sehr oft ein feuchtes Milieu beinhalten. Selbst intakte Haut weist einen nicht zu verachtenden Anteil an Feuchtigkeit auf, mit der das Plasma reagieren kann. Da die im Plasma generierten Spezies sehr reaktionsfreudig sind, weisen sie nur sehr kurze Lebenszeiten auf, sodass meist erst die sekundären Reaktionsprodukte und demnach langlebigen Spezies auf die Körperzellen treffen und mit diesen interagieren. Dies hat den positiven Effekt, dass kalte Plasmen zeitlich und räumlich sehr begrenzt wirken, und somit eine sehr gezielte Behandlung zulassen.

Der Argon-Plasmajet kINPen Med®

Alle im folgenden geschilderten Ergebnisse beruhen auf Behandlungen mit dem Argon Plasmajet kINPen Med® (neoplas tools GmbH Greifswald) (Abb 3). Bei einer Gasflussrate von 5 Liter Argon pro Minute beträgt die Temperatur an der Spitze des Effluenten ca. 30 °C [3]. Die Behandlung findet immer mit einem Spacer statt, sodass ein Abstand von 12 mm gewährleistet ist. Alle Wunden wurden mit 30 bis 60 Sekunden pro Quadratzentimeter behandelt, indem mäanderförmig darüber hinweg gestrichen wurde.

Kalte Plasmen können Mikroorganismen abtöten

Bereits sehr früh wurde erkannt, dass man mithilfe kalter physikalischer Plasmen Mikroorganismen inaktivieren und abtöten kann. Hier ist beson-

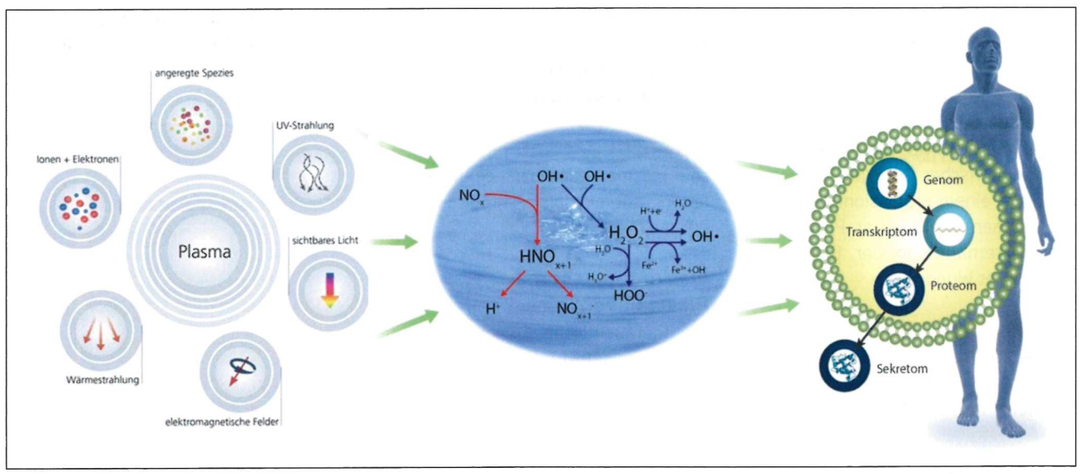


Abbildung 2 Darstellung der Zusammensetzung des Plasmas, der Transportwege der reaktiven Spezies und der Wirkweise kalter physikalischer Plasmen durch Interaktionen mit biologischen Systemen.

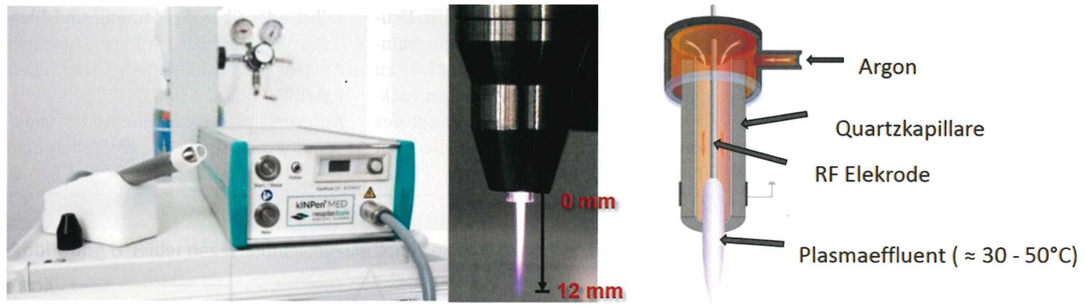


Abbildung 3 Argon-Plasmajet kINPen Med® mit schematischer Darstellung des Aufbaus der Plasmaquelle

ders die Wirkung der reaktiven Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies (ROS/RNS) in Kombination mit dem im Plasma generierten UV-Licht zu nennen. Reaktive Sauerstoffspezies wie Ozon oder auch Hypochlorit werden schon seit langem aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften zur Desinfektion eingesetzt. Da in kalten Plasmen eine Vielzahl von ROS und RNS gebildet werden, wurden diese Komponenten auch frühzeitig auf ihr Potential zum Abtöten verschiedener Bakterien und Pilze untersucht [4]. Abbildung 4 zeigt einen üblichen Hemmhoftest, wie er im Rahmen von Plasmauntersuchungen durchgeführt wird.

Deutlich erkennbar ist hierbei, dass der eigentliche Hemmhof wesentlich größer wird (gestrichelter Kreis mit ca. 2,5 cm^2) als die zunächst klein erscheinende Wirkfläche des hier gezeigten Plasmajets (Durchmesser des Effluenten ca. 2 mm – markiert durch die Pfeile). Dass der Hemmhof wesentlich größer wird, liegt an der Diffusion und Verwirbelung der reaktiven Spezies, sodass letztlich auf einer vergleichsweise großen Fläche Bakterien abgetötet werden. Ein weiterer Vorteil des Jetplasmas ist, dass die angeregten Spezies mit dem Gasstrom auch in Spalten und Vertiefungen eindringen können, wie sie in vielen Wunden vorzufinden sind. Besonders die Spaltgängigkeit des Plasmas stellt einen wesentlichen Vorteil einer Plasmabehandlung chronisch infizierter Wunden im Vergleich zu derzeitigen Standardbehandlungen mit flüssigen Antiseptika dar, weil diese aufgrund der Oberflächenspannung nicht in alle Spalten eindringen können.

Kaltes Plasma tötet multiresistente Keime

Der wesentliche Vorteil kalter Plasmen in der Therapie chronisch infizierter Wunden ist die Tatsache, dass Plasma auch multiresistente Keime abtöten kann. Dabei ist es genauso hoch-effektiv wie in der Beseitigung nicht-resistenter Bakterien [5]. Hemmhoftests mit klinischen Isolaten multiresistenter Bakterien ergaben vergleichbar große Hemmhöfe bei allen getesteten Stämmen. Dies ist eine zentrale Überlegenheit der Plasma-Behandlung, insbesondere vor dem Hintergrund der wachsenden Zahl an Infektionen mit multiresistenten Keimen infizierter Wunden und der Tatsache, dass die Anzahl resistenter Bakterienstämme steigt, aber immer weniger neue Antibiotika entwickelt werden.

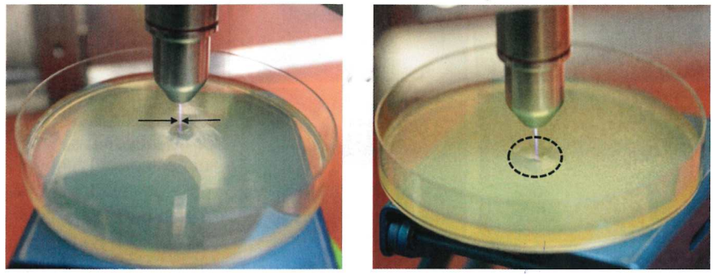


Abbildung 4 Plasmabehandlung einer Bakterienkultur auf einer Agarplatte (links) und nach 24 h entstandener Hemmhof (zum Größenvergleich rechts noch einmal mit Plasmajet)

Wie wirken kalte Plasmen auf menschliche Zellen?

Mit dem Fokus auf den zukünftigen Einsatz kalter Plasmen in der Heilung chronischer Wunden, aber auch, um die Wirkweise kalter physikalischer Plasmen besser zu verstehen und deren Wirksamkeit zu verbessern, wurden zunächst Versuche mit kultivierten humanen Immunzellen, Hautzellen (Keratinozyten) und Bindegewebszellen (Fibroblasten) durchgeführt [6]. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde festgestellt, dass jede Zellart, aber auch jedes Gewebe eine unterschiedliche Sensibilität gegenüber Plasma aufweist. Dies ist zum Teil bereits durch die Funktion der Zellen, aber auch durch deren Position im Körper begründet. So repräsentieren Keratinozyten eine Art äußere Barriere des Körpers und sind täglich Umwelteinflüssen wie UV-Strahlung, aber auch Radikalen und anderen angeregten Spezies ausgesetzt. Reaktive Sauerstoffspezies sind keine unbekannten Substanzen in unserem Körper, im Gegenteil, sie werden aufgrund der Sauerstoffatmung jederzeit in unseren Körperzellen während der Zellatmung in den Mitochondrien generiert und müssen entsprechend abgefangen und unschädlich gemacht werden. Während jede Körperzelle aufgrund der Sauerstoffverwertung zur Energieproduktion geringe Mengen an ROS bildet, gibt es auch körpereigene Prozesse, bei denen gezielt große Mengen an Radikalen und anderen angeregten Spezies gebildet werden. Speziell bei der Bekämpfung von Infektionen spielen reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies eine wesentliche Rolle. Besonders

die sogenannten Fresszellen (Makrophagen und neutrophile Granulozyten) können, nachdem sie Mikroorganismen aufgenommen haben, große Mengen an ROS bilden, um diese Erreger abzutöten und abzubauen.

Einen weiteren Aspekt in der Rolle der angeregten Spezies spielt die Tatsache, dass sie eine regulatorische Funktion in den Zellen besitzen. Adaptive Reaktionen im Zusammenhang mit Umweltstressoren sind für das Überleben der Zellen entscheidend. Unter Bedingungen, bei denen zelluläre Redox- und Abwehrmechanismen überlastet sind, bewirkt die selektive Oxidation kritischer Methionine innerhalb ausgewählter Proteinsensoren eine Herunterregulierung des Energiestoffwechsels und die weitere Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies [7]. Durch die Oxidation von Methionin- und Cysteingruppen in Sensormolekülen können reaktive Spezies Signalmoleküle in den Zellen modulieren und somit Eingriff in zelluläre Prozesse nehmen.

Insgesamt kann man die Wirkung reaktiver Spezies auf die Zellen als eine Beeinflussung der Redox-Balance bezeichnen. Hiermit ist gemeint, dass in allen sauerstoff-atmenden Zellen eine Art Gleichgewicht oder vielmehr ein Fluss an reaktiven Spezies vorliegt und ein ausgeklügeltes System von biologischen Aktionen diese Redox-Balance aufrechterhält (Abb 5a). Dabei hat jede Zellart, aber auch jedes Gewebe eine unterschiedliche Fähigkeit, mit diesen natürlichen köpereigenen (endogenen) oder auch von außen einwirkenden (exogenen) oxidativen Einflüssen umzugehen. Das anti-oxidative Potential einer Zelle beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, die zum Erhalt der Redox-Balance beitragen.

Aufgrund von Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen kann es zu einer Beeinflussung dieser Redox-Balance kommen, was sich meist in einem Ungleichgewicht zwischen den in den Zellen befindlichen ROS und den entsprechenden molekularen Gegenmaßnahmen des Körpers widerspiegelt (Abb. 5b). Oft werden dann entweder zu viele reaktive Spezies gebildet, oder die Aktivität der radikalabbauenden Enzyme wie Katalase oder Superoxid-Dismutase ist unzureichend. Aber auch durch unterschiedliche Umwelteinflüsse wie Radikale aus Abgasen oder Zigarettenrauch, Ozon aus Druckern oder durch erhöhte Sonneneinstrahlung an heißen Tagen, kann es zu einer erhöhten Konzentration an reaktiven Stickstoff- und Sauerstoff Spezies kommen. Diese werden über die Haut selbst oder über die Atmung und Blutbahn aufgenommen, was auch zu einem Anstieg von ROS/RNS in den Zellen führt.

Aufgrund dieser exogenen oder endogenen Prozesse wiesen die Zellen eine

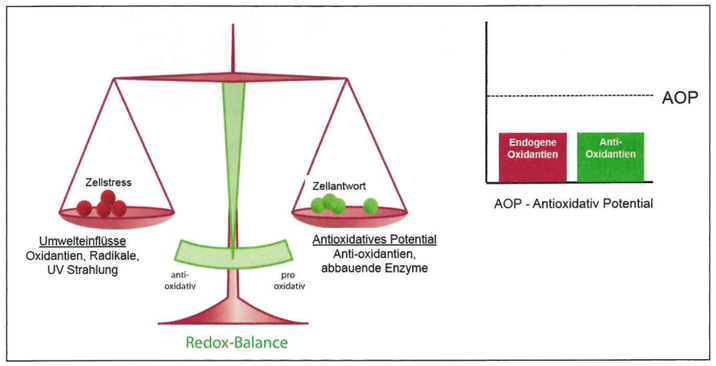


Abbildung 5a Redox-Balance einer Zelle mit ausgewogenem anti-oxidativem Potential

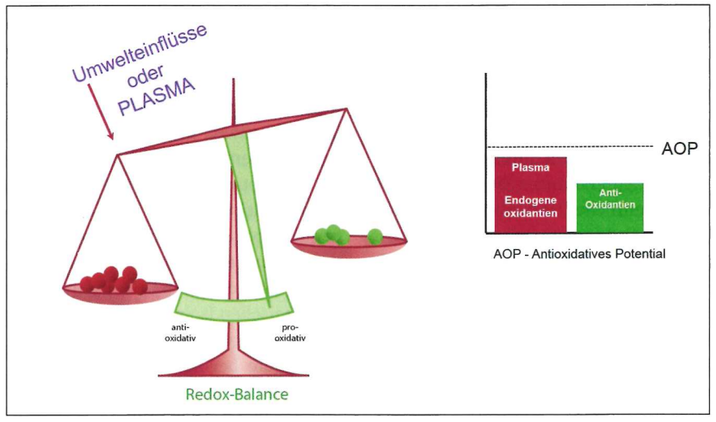


Abbildung 5b Gestörte Redox-Balance aufgrund einer erhöhten Einwirkung von Oxidantien (reaktiven Spezies aus der Umwelt, oder künstlich zugeführt durch eine Plasma-Behandlung)

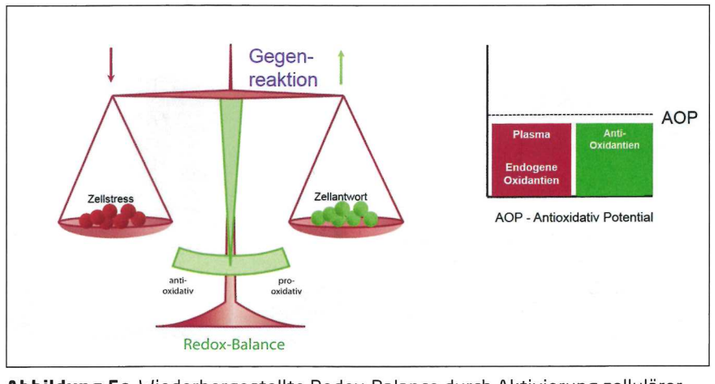


Abbildung 5c Wiederhergestellte Redox-Balance durch Aktivierung zellulärer Maßnahmen zur Steigerung des anti-oxidativen Potentials

Abbildung 6 Bilder des Wundheilungsverlaufes einer chronischen Wunde am linken Unterschenkel

veränderte Redox-Balance auf, was eine zelluläre Gegenreaktionen auslöst, welche letztlich der Wiederherstellung der zellulären Redox-Balance und zum Angleichen des antioxidativen Potentials führt, solange das antioxidative Potential der jeweiligen Zellart nicht überschritten wird (Abb. 5c)

Um dies bewerkstelligen zu können, verfügen Zellen über sogenannte Redox-Sensoren, wie Nrf-2/Keap-1, ein Molekülpaar, das bei steigenden ROS-Konzentrationen in den Zellen zur Trennung der beiden Moleküle führt, woraufhin Nrf-2 als Transkriptionsfaktor in den Zellkern wandert und dort Gene aktiviert, die für eine entsprechende Gegenreaktion der Zelle notwendig sind [8]. Hierbei kommt es zur Aktivierung von Reparaturprozessen, der Ausschüttung von Antioxidantien und Enzymen zum ROS-Abbau (wie Katalase), aber auch zur Freisetzung von Botenstoffen, die umliegende Zellen aktivieren und warnen sollen. Insgesamt kann dies zu einer Steigerung des Zellwachstums und einer vermehrten Zellwanderung führen. All diese Prozesse sind notwendig, um beispielsweise eine Wunde zu Heilung anzuregen – und können somit durch eine gezielte Plasmabehandlung beeinflusst werden.

All diese Mechanismen macht man sich in der Plasmamedizin zunutze. Speziell bei der Heilung chronischer Wunden ist eine Modulation der Redox-Balance von großem Interesse. Viele chronische Wunden weisen eine geringe Durchblutung auf, was zu einer verminderten Sauerstoffsättigung im Gewebe führt. Körpereigene Gegenmaßnahmen, die auf Reaktionen von Sauerstoff bzw. Sauerstoffradikalen und anderen reaktiven Spezies beruhen, können in solchen Wunden mit gestörter Redox-Balance nicht vollumfänglich sichergestellt werden. Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus zusammen mit einer verringerten Sauerstoffversorgung führen dazu, dass Immunzellen in chronischen Wunden nicht mehr in vollem Umfang ihren Aufgaben nachkommen können. Hierbei ist die Phagozytose sowie der anschließende Abbau der aufgenommenen Mikroorganismen mithilfe von ROS eingeschränkt. Hier tritt die Wirksamkeit kalter physikalischer Plasmen besonders hervor.

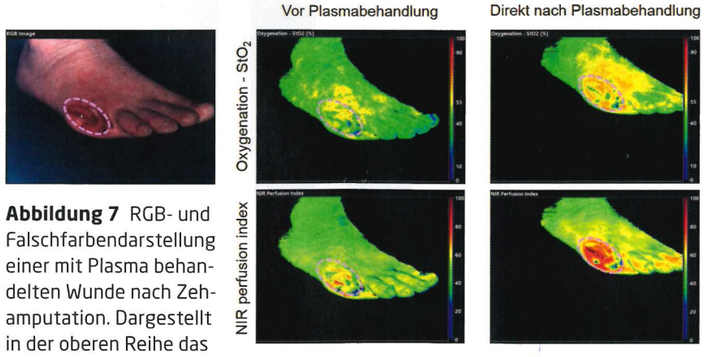


Abbildung 7 RGB- und Falschfarbendarstellung einer mit Plasma behandelten Wunde nach Zehamputation. Dargestellt in der oberen Reihe das Farbbild (links) sowie die Sauerstoffsättigung der Haut vor Plasma (Mitte) und direkt nach Plasmabehandlung (rechts). Die unteren Bilder zeigen die Mikrozirkulation des Gewebes als Falschfarbendarstellung des NIR perfusions-Index jeweils vor Plasma (Mitte) und nach Plasma (rechts)

Erste Einsätze kalter Plasmen zur Heilung chronischer Wunden: Ein Fallbeispiel

Die ersten Plasmageräte wurden 2013 in Deutschland als Medizinprodukte der Klasse 2A für die Behandlung von chronischen Wunden und erregerbedingten Erkrankungen der Haut zugelassen. Seitdem ergaben sich neue Therapiemöglichkeiten für die Wundheilung, Geweberegeneration und die Behandlung von Hautinfektionen. Eine Hauptaufgabe der Plasmamedizin war dabei die Einführung der Plasmaquellen in die klinische Erprobung. Nur so kann die Sicherheit der Plasmabehandlung bei Patienten gewährleistet werden [9].

Seitdem wurden viele Patienten im Rahmen von Fallstudien erfolgreich behandelt. Beispielhaft ist in Abb. 6 der Heilungsverlauf einer 64-jährigen Patientin mit einer chronischen Wunde am linken Unterschenkel dargestellt. Im Verlauf von knapp 20 Plasmabehandlungen über 5 Monate konnte eine komplette Abheilung der Wunde erreicht werden. Dabei wurde die Wunde in der frühen Phase zunächst zweimal wöchentlich für jeweils 30 bis 60 Sekunden pro Quadratzentimeter mit Plasma behandelt. Nach Abklingen der Inflammation wurde die Behandlung auf einmal alle zwei Wochen beschränkt.

Kaltes Plasma fördert die Mikrozirkulation und Sauerstoffsättigung des Gewebes

Neben der rein optischen Betrachtung der Wunden und dem Vermessen der Wundflächen besteht auch die Möglichkeit, neue Analysemethoden wie die Hyperspektral-Technologie einzusetzen, um sich beispielsweise die Auswirkung der Wundbehandlung mit kalten Plasmen auf die Sauerstoffsättigung und die Mikrozirkulation (NIR-Perfusion (NIR = near infrared)) des behandelten Gewebes anzuschauen. Die

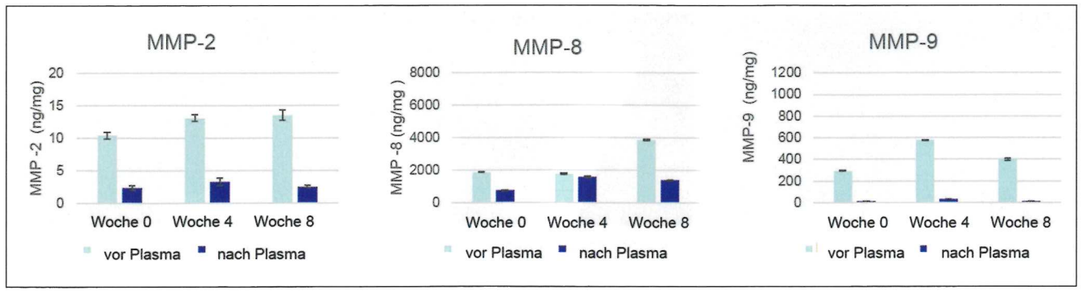


Abbildung 8 Reduktion von Matrix-Metallo Proteinase-8 und -9 durch 60 s Plasmabehandlung innerhalb einer achtwöchigen Therapie

Hyperspektraltechnologie (der Firma Diaspective Vision) nutzt die Absorption des eingestrahlten Lichtes, welches bei diesem Gerät einen Bereich von 500 bis 1000 nm abdeckt und in jeweils 5 nm Schritten analysiert und ausgewertet wird [10]. Hierbei stehen blaue und grüne Farbtöne für jeweils geringe Werte, wohingegen eine gelb-orange bis rote Färbung hohe Werte darstellt. Die Abbildung 7 verdeutlicht eine signifikante Steigerung der Sauerstoffsättigung (oben rechts) sowie der Mikrozirkulation (unten rechts). Hierbei wurde nur die durch den Kreis markierte Fläche für 60 Sekunden pro Quadratzentimeter mit Plasma behandelt. Besonders eindrücklich lässt sich die Wirkung des Plasmas anhand der gesteigerten Mikrozirkulation in der unteren Reihe (NIR perfusion index) erkennen, wo eine deutliche Rotfärbung eine signifikante Steigerung der Gewebedurchblutung verdeutlicht.

Kaltes Plasma moduliert Prozesse der Wundheilung auf molekularer Ebene

Messungen an Wundexsudaten haben ergeben, dass eine Plasmabehandlung zu einer signifikanten Reduktion zahlreicher pro-inflammatorischer Faktoren wie IL-6 und IL-8 führt und zudem einen positiven Einfluss auf den in chronischen Wunden erhöhten Level an Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP) aufweist. In Abbildung 8 ist der zeitliche Verlauf der MMP-8- und MMP-9-Konzentration im Wundexsudat eines Patienten dargestellt: Die in den chronischen Wunden erhöhten MMP-Werte sind nach der Plasmabehandlung innerhalb von zwei Monaten signifikant reduziert.

Ebenso konnte eine deutliche Reduktion der Interleukin-6(IL-6)-Konzentration in der Wundflüssigkeit nachgewiesen werden (Abb 9). Bei mehreren Patienten waren pro-inflammatorische Marker wie IL-6 durch eine Plasmabehandlung über 60 Sekunden signifikant verringert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Einsatz kalter physikalischer Plasmen einen innovativen Ansatz in der Heilung chronischer Wunden darstellt. Begleitet von einer konventionellen Wundversorgung, die ein Beheben bestehender arterieller/venöser Durchblutungsstörungen sowie ein professionelles Debridement umfassen sollte, bietet die Plasmatechnologie zahlreiche Vorteile, welche ergänzend eingesetzt werden sollten: Plasma wirkt bakterizid und beseitigt somit weitere eventuell nach dem Debridement verbliebene Keime aus der Wunde. Weiterhin wirkt sich eine Plasmabehandlung positiv auf die Wundheilung aus, indem es den Level an bindegewebsabbauenden Enzymen reguliert und pro-inflammatorische Zytokine verringert. Das Bild wird durch die Steigerung der Mikrozirkulation und damit einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung abgerundet. Somit stellt kaltes Plasma eine einzigartige Alternative zu herkömmlichen Behandlungsmethoden dar, indem es verschiedene positive Effekte in sich vereint.

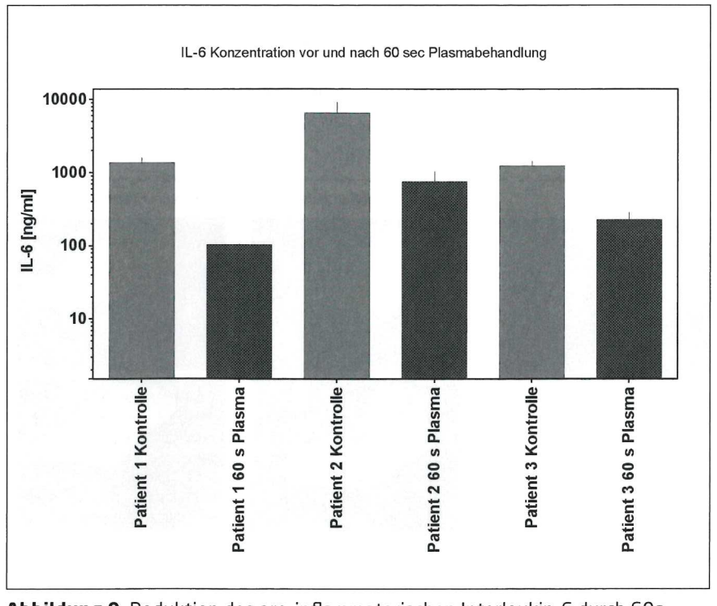


Abbildung 9 Reduktion des pro-inflammatorischen Interleukin-6 durch 60s Plasmabehandlung (3 Patienten)

Literatur

1. **Weltmann KD, von Woedtke T:** Basic requirements for plasma sources in medicine. Eur Phys J-Appl Phys 2011, 55(1).
2. **von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD:** Plasmas for medicine. Phys Rep 2013, 530(4):291–320.
3. **Weltmann KD, Kindel E, Brandenburg R, Myer C, Bussiahn R, Wilke C, von Woedtke T:** Atmospheric Pressure Plasma Jet for Medical Therapy: Plasma Parameters and Risk Estimation. Contributions to Plasma Physics 2009, 49(9):631–640.
4. **Daeschlein G, von Woedtke T, Kindel E, Brandenburg R, Weltmann K-D, Jünger M:** Antibacterial Activity of an Atmospheric Pressure Plasma Jet Against Relevant Wound Pathogens in vitro on a Simulated Wound Environment. Plasma Processes and Polymers 2010, 7(3-4):224–230.
5. **Daeschlein G, Napp M, von Podewils S, Lutze S, Emmert S, Lange A, Klare I, Haase H, Gumbel D, von Woedtke T et al:** In Vitro Susceptibility of Multidrug Resistant Skin and Wound Pathogens Against Low Temperature Atmospheric Pressure Plasma Jet (APPJ) and Dielectric Barrier Discharge Plasma (DBD). Plasma Processes and Polymers 2014, 11(2):175–183.
6. **Hasse S, Tran TD, Hahn O, Kindler S, Metelmann HR, von Woedtke T, Masur K:** Induction of proliferation of basal epidermal keratinocytes by cold atmospheric-pressure plasma. Clinical and Experimental Dermatology 2016, 41(2):202–209.
7. **Bigelow DJ, Squier TC:** Thioredoxin-dependent redox regulation of cellular signaling and stress response through reversible oxidation of methionines. Molecular BioSystems 2011, 7(7).
8. **Schmidt A, Dietrich S, Steuer A, Weltmann K-D, von Woedtke T, Masur K, Wende K:** Non-thermal Plasma Activates Human Keratinocytes by Stimulation of Antioxidant and Phase II Pathways. Journal of Biological Chemistry 2015, 290(11): 6731–6750.
9. **Karrer S, Arndt S:** Plasma medicine in dermatology. Mechanisms of action and clinical applications. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 2015, 66(11):819–828.
10. **Holmer A, Tetschke F, Marotz J, Malberg H, Markgraf W, Thiele C, Kulcke A:** Oxygenation and perfusion monitoring with a hyperspectral camera system for chemical based tissue analysis of skin and organs. Physiol Meas 2016, 37 (11).